

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI
STUDIJ MEDICINE

Andrijana Tvrtković

KLINIČKI ZNAČAJ TE ISHODI
INCIDENTALOMA NADBUBREŽNE
ŽLIJEZDE

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek, Zavoda za endokrinologiju.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić

Rad ima 28 listova i 12 tablica.

1. UVOD:	1
1.1. Epidemiologija incidentaloma	1
1.2. Patohistološka analiza i hormonska aktivnost incidentaloma	1
1.2.1. Cushingov sindrom	2
1.2.2. Primarni hiperaldosteronizam	3
1.2.3. Feokromocitom	3
1.2.4. Karcinom nadbubrežne žlijezde	3
1.3. CT karakteristike incidentaloma	4
1.4. Praćenje incidentaloma – nove europske smjernice: što se promijenilo?	4
1.5. Operativno liječenje	6
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	21
7. SAŽETAK	22
8. SUMMARY	23
9. LITERATURA	24
10. ŽIVOTOPIS	27

POPIS KRATICA

ACTH – kortikotropni hormon

DHEAS – dehidroepiandrosteron-sulfat

DM – diabetes mellitus

CT – kompjutorizirana tomografija

KVR – kardiovaskularni rizik

DHEA-S – dihidroksiepiandrosteron-sulfat

GUP – glukoza u plazmi

HbA1c – (engl. glycated haemoglobin) glikirani hemoglobin

HDL – (engl. High-Density Lipoprotein) – lipoprotein visoke gustoće

HU – Hounsfield-ove jedinice – mjera za denzitet

ITM – indeks tjelesne mase

LA – laparoscopska adrenalektomija

LDL – (engl. Low-Density Lipoprotein) – lipoprotein niske gustoće

MR – magnetska rezonanca

NFA – nefunkcionalni adenomi

17-OHP – 17-hidroksiprogesteron

PHA – primarni hiperaldosteronizam

RAP – reninska aktivnost plazme

SCS – subklinički Cushingov sindrom

1. UVOD

Pod pojmom incidentaloma nadbubrežne žlijezde podrazumijevamo tumore nadbubrežne žlijezde koji su slučajno otkriveni tijekom dijagnostičkih postupaka nekog drugog kliničkog stanja, nevezanog za bolest nadbubrežne žlijezde (1, 2). Smatra se kako tehnološki napredak i sve češća upotreba radioloških metoda snimanja visoke rezolucije (CT-a, MR-a i ultrazvuka) u svakodnevnoj kliničkoj praksi pogoduju sve većoj stopi otkrivanja incidentaloma (1 - 3).

1.1. Epidemiologija incidentaloma

Prevalencija incidentaloma nadbubrežne žlijezde povećava se s godinama. Istraživanja pokazuju da prevalencija među osobama u 20-im i 30-im godinama života iznosi svega 0,2 %, u općoj populaciji 3 %, dok kod osoba starijih od 70 godina iznosi između 7 i 10 % (3 - 5). Kao jedan od glavnih razloga većoj prevalenciji u starijih osoba navodi se češća primjena radioloških dijagnostičkih pretraga u toj dobi (1, 6).

Dosadašnja istraživanja pokazuju nešto veću učestalost incidentaloma kod žena, nego kod muškaraca (3, 7, 8). Navedena razlika može se objasniti činjenicom da žene, zbog dužeg životnog vijeka, imaju veću šansu obavljanja radioloških abdominalnih snimaka, kao i kirurških abdominalnih zahvata. Tome u prilog govore studije koje su svoje podatke o incidenciji bazirale na obdukcijским nalazima, gdje je učestalost incidentaloma podjednaka u oba spola, a opća prevalencija bila je između 2 i 9 % i povećavala se s dobi analiziranih osoba (3, 9).

Također, primijećena je veća učestalost incidentaloma pronađenih u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi, nego u desnoj ili obostrano (3, 7), dok opsežno istraživanje u Italiji, koje je obuhvaćalo 1004 bolesnika, pokazuje upravo suprotno - veću učestalost u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi (8).

1.2. Patohistološka analiza i hormonska aktivnost incidentaloma

Patohistološke analize incidentaloma pokazuju da su oni benigni i nefunkcionalni tumori (oko 80 %), među kojima su daleko najčešći adenomi, a zatim se mogu pojaviti lipomi, mijelolipomi, ganglioneurinomi, ciste, nodularna hiperplazija i slično (1, 3, 8). U oko 10 % slučajeva pronađe se da su benigni tumori ujedno i funkcionalni, tj. imaju abnormalnu hormonsku sekreciju (3).

Iako su puno rjeđi, ne smijemo zanemariti opasnosti malignih i funkcionalnih tumora, među kojima su najčešći: adrenokortikalni karcinom, feokromocitom i metastaze u nadbubrežnu žlijezdu (8). Obzirom na relativno nisku prevalenciju funkcionalnih i malignih lezija, dijagnostički testovi za incidentalome nadbubrežne žlijezde moraju imati visoku osjetljivost i specifičnost kako bi se obuhvatile sve klinički značajne lezije nadbubrežne žlijezde i izbjegla visoka stopa lažno pozitivnih rezultata (2).

Hormonske analize pokazuju da je 82,2 - 85 % tumorskih masa nefunkcionalno, između 6 i 9 % slučajeva radi se o subkliničkom Cushingovom sindromu (SCS), u 3,4 % o Cushingovu sindromu (CS), u 4,2 - 7,2 % bolesnika pronađen je feokromocitom, a učestalost primarnog hiperaldosteronizma (PHA) kao dijagnoze bila je od 1,6 do 4,6 % (3, 8). Prevalencija karcinoma nadbubrežne žlijezde među incidentalomima iznosi od 3,4 - 4,6 % (7, 8). Metaboličke posljedice koje se povezuju s povećanim lučenjem kortizola u bolesnika sa SCS-om jesu: arterijska hipertenzija, DM tipa 2, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperuricemija i debljina (6).

U 10 - 20 % bolesnika ovi tumori udruženi su sa supkliničkim hormonskim poremećajima koji povećavaju rizik od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (10). Naime, dokazano je da pacijenti s nefunkcionalnim adrenalnim incidentalomom, a bez dijagnoze dijabetesa, hipertenzije i/ili hiperlipidemije, imaju povećan kardiovaskularni rizik (KVR). Zaključak je utemeljen na biokemijskim markerima i neinvazivnom dijagnostikom subkliničke ateroskleroze. Također, u istoj studiji pokazano je da su nefunkcionalni adrenalni adenomi povezani s povećanim rizikom inzulinske rezistencije i posljedičnim KVR-om zbog suptilnog neautoimunog viška kortizola (6).

1.2.1. Cushingov sindrom

Cushingov sindrom (CS) označava dugotrajnu izloženost djelovanju visokih razina kortizola i srodnih kortikosteroida (hiperkorticism). Uzroci CS-a mogu biti različiti, a najčešće se radi o: adrenalnoj hiperplaziji, funkcionalnom adenomu ili karcinomu adrenokorteksa. Važno je razlikovati Cushingov sindrom od Cushingove bolesti koja je posljedica pretjeranog lučenja ACTH, uobičajeno iz adenoma hipofize. Klinička slika oba stanja identična je, uvjetovana djelovanjem glukokortikoida. Tipični znaci jesu: okruglo lice poput mjeseca (tzv. facies lunata), izrazito tanke okrajine te abdominalna pretilost s izrazitim masnim jastučićima koji ispunjavaju natključne jame i interskapularni prostor (engl. buffalo hump). Dijagnozu, osim karakteristične

kliničke slike, potvrđuje laboratorijski nalaz povišenog kortizola, odnosno pozitivan deksametazonski test i snižena vrijednost ACTH. Liječenje je usmjereno na uzrok (11, 12).

1.2.2. Primarni hiperaldosteronizam

Primarni hiperaldosteronizam ili Connovu bolest karakterizira autonomno stvaranje glavnog adrenalnog mineralokortikoida – aldosterona, najčešće zbog adenoma, a rijetko zbog hiperplazije ili karcinoma nadbubrežne žlijezde. Klinička slika odražava djelovanje aldosterona pa se javljaju: epizodna slabost, glavobolje, dijastolička hipertenzija i hipokalijemija. Dijagnostika uključuje određivanje aldosterona i reninske aktivnosti u plazmi (RAP). Liječenje ovisi o uzroku: tumor se većinom liječi laparoskopski, a u slučaju hiperplazije preporučuju se antagonisti aldosterona, poput spironolaktona, koji mogu normalizirati arterijski tlak i držati bolest pod kontrolom (11, 12).

1.2.3. Feokromocitom

Feokromocitom jest tumor kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde koji luči katekolamine. U oko 10 % slučajeva može se pronaći u simpatičkim ganglijima. Javlja se trajna ili paroksizmalna hipertenzija, koja ne reagira na klasičnu antihipertenzivnu terapiju, a smatra se da 0,1 % hipertoničara ima feokromocitom. Dijagnoza se postavlja određivanjem katekolamina i njihovih metabolita u krvi i mokraći. CT i MR jesu metode izbora koje omogućavaju lokaliziranje tumora. Liječenje je usmjereno na kirurško odstranjivanje tumora, a farmakoterapija hipertenzije temelji se na α -blokatorima u kombinaciji s β -blokatorima (11, 12).

1.2.4. Karcinom nadbubrežne žlijezde

Karcinom nadbubrežne žlijezde jest rijedak, ali vrlo agresivan tumor s visokom stopom smrtnosti, koji može biti hormonski aktivan (najčešće izlučuje kortizol) ili neaktivan. U većini slučajeva smješten je u korteksu pa dobiva naziv adrenokortikalni karcinom. Simptomi mogu biti izazvani hormonima koje izlučuje ili pritiskom na okolne organe. U ranoj fazi otkriva se slučajno kao incidentalom slikovnim metodama CT-a ili MR-a, a u nekim slučajevima radi se i biopsija. Liječenje ovisi o veličini i raširenosti tumora, a uključuje kirurško odstranjenje nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura, hormonsku terapiju, kemoterapiju i biološko liječenje (13).

1.3. CT karakteristike incidentaloma

Vrlo je važno pravovremeno razlikovati je li novootkrivena tumorska masa nadbubrežne žlijezde funkcionalna, nefunkcionalna ili moguće maligna. Glavne značajke koje promatramo pri dijagnosticiranju jesu veličina tumora i njegove radiološke karakteristike, a kao najbolja metoda pokazao se CT zbog odlične prostorne rezolucije (1, 3, 7).

Većina adenoma adrenalne žlijezde sastavljena je od velike količine unutarstanične masti. Budući da mast ima niske apsorpcijske vrijednosti na nativom CT-u, koeficijenti apsorpcije adenoma (mjereno u Hounsfieldovima jedinicama – HU) značajno su niži od malignih tumora (feokromocitoma, karcinoma ili metastaza) (7). Ako su koeficijenti apsorpcije na nativnom CT-u manji od 10 HU i s velikim postotkom unutarstanične masti, adenom može biti dijagnosticiran s osjetljivošću od 71 % i specifičnošću od 98 % (3). Isto tako, može se sa 100 % specifičnosti isključiti postojanje malignih tumora nadbubrežnih žlijezda (7).

Kada je tumorska masa veća od 4 cm i kada je denzitet veći od 20 HU, to snažno upućuje na dijagnozu maligne bolesti ili feokromocitoma (3).

Kao dodatna radiomorfološka karakteristika mogu se pronaći kalcifikati i to u slučaju cista, mijelolipoma, hemangioma, neuroblastoma i vrlo rijetko kod adenoma (14).

1.4. Praćenje incidentaloma – nove europske smjernice: što se promijenilo?

Prospektivna istraživanja pokazala su da većina nefunkcionalnih adrenalnih incidentaloma ne mijenja svoju veličinu i druga klinička obilježja. U 5 - 25 % bolesnika dolazi do porasta, a u 3 - 4 % do smanjenja veličine tumora (1). Prema jednom švedskom istraživanju samo 2 % nesekretornih incidentaloma postat će sekretorni unutar dvije godine od dijagnoze, a u pravilu se radilo o tumorima većima od 3 cm (15).

Prema starim smjernicama za obradu incidentaloma, uz već spomenutu CT analizu tumora, svim pacijentima bilo je potrebno učiniti sljedeće biokemijske pretrage: prekonoćni test supresije s 1 mg deksametazona (uz granicu supresije na 50 nmol/l, što povećava osjetljivost testa), odrediti koncentracije metanefrina i normetanefrina u plazmi ili njihove količine u urinu, a u bolesnika s hipertenzijom odrediti i koncentracije RAP i aldosterona u plazmi. Tumori koji luče spolne hormone relativno su rijetki, pa stoga rutinsko određivanje estradiola, DHEA-S, 17-

OHP, androstendiona i testosterona u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde nije potrebno, osim kod sumnje na zloćudnu novotvorinu (1).

Što se tiče operativnog liječenja, preporuka je da se adrenalektomija učini kod svih bolesnika u kojih je tumor veći od 4 cm, tumoru kod kojeg radiološke osobine upućuju da nije riječ o adenomu te ako se veličina tumora u vremenskom intervalu značajno povećala (1). Pacijenti koji nisu kandidati za operaciju trebaju se podvrgnuti ponovnom CT snimanju 3 - 6 mjeseci nakon početne dijagnoze, a zatim godišnje u idućih 1 - 2 godine. Nadalje, preporučuje se godišnje biokemijsko praćenje 4 - 5 godina nakon postavljanja dijagnoze (2).

Budući da smjernice za liječenje i praćenje incidentaloma dugo vremena nisu bile revidirane, poneki autori počeli su ukazivati na njihovu manjkavost i moguću škodljivost za pacijente. Tako su Cawood i suradnici upozoravali da će rutinska primjena postojećih strategija praćenja incidentaloma vjerojatno rezultirati nepotrebnim biokemijskim i radiološkim pretragama. Sa sadašnjom praksom intervalnog CT snimanja (koja se sastoji od dva do tri ponavljanja snimka), gotovo je jednaka vjerojatnost da će zračenje uzrokovati nastanak karcinoma, kao i vjerojatnost da će se karcinom pronaći (16). Osim toga, zbog niske prevalencije maligniteta i endokrine funkcionalnosti adrenalnih incidentaloma, vjerojatnije je da je tumorska tvorba benigna i nefunkcionalna (7 - 10, 16).

Zbog prethodno navedenih razloga, 2016. godine objavljene su nove europske smjernice koje uključuju nekoliko promjena, temeljenih na dosadašnjim istraživanjima i iskustvima u liječničkoj praksi.

Prva promjena odnosi se na CT snimke: ako je tumorska tvorba manja od 4 cm, homogena i hipodenzna (manje od 10 HU), nije nužno činiti ponovna snimanja, u slučaju da je adrenalna masa otvorene etiologije, novo snimanje je potrebno ponoviti za 6 do 12 mjeseci. Ukoliko je na kontrolnoj snimci došlo do povećanja za više od 20 % (ili minimalno 5 mm), potrebno je učiniti kiruršku resekciju (17).

Nadalje, biokemijsko praćenje pacijenata s dokazanim nefunkcionalnim adenomom također više nije potrebno, osim u slučaju pojave znakova endokrine aktivnosti ili pogoršanja postojećih komorbiditeta (npr. hipertenzija ili dijabetes tipa 2). Kriteriji za postavljanje dijagnoze i analize koje su potrebne učiniti svim pacijentima, ostaju isti (17).

1.5. Operativno liječenje

Od 1992. godine laparoskopska adrenalektomija (LA) postala je standard u liječenju bolesnika s malim benignim nadbubrežnim tumorima. U usporedbi s otvorenom tehnikom, LA nudi bolji klinički ishod, smanjenje kirurške traume, niži perioperativni morbiditet i mortalitet, skraćivanje hospitalizacije i bolji kozmetički rezultat (18). Ova minimalno invazivna adrenalektomija obično je metoda izbora u bolesnika s unilateralnim tumorima nadbubrežne žlijezde manjima od 6 cm i bez invazije lokalnog tumora (5).

Otvorenu adrenalektomiju potrebno je učiniti za jednostrane tumorske mase koje prema radiološkim snimkama pobuđuju snažnu sumnju na malignitet i lokalnu invaziju tumora. Svim pacijentima koji imaju autonomnu sekreciju kortizola (deksametazonski test pokazuje rezultat veći od 50 nmol/L nakon doze od 1 mg deksametazona), potrebno je preoperativno uvesti glukokortikoidnu terapiju (17).

Kod jednostranog, jasno benignog, nefunkcionalnog, malog tumora nadbubrežne žlijezde (manjeg od 4 cm) nije potrebna operacija (5). Biopsija se ne preporučuje u rutinskim dijagnostičkim pretragama, osim ako u anamnezi postoji podatak o malignoj bolesti nevezanoj za patologiju nadbubrežne žlijezde (17).

Istraživanje provedeno među 969 pacijenata koji su liječeni na hitnom prijemu pokazuje da bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde imaju značajno veću smrtnost, u usporedbi s onima bez incidentaloma (19).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. Analizirati učestalost pojavnosti adrenalnih incidentaloma u razdoblju od listopada 2016. do svibnja 2018. godine;
2. Analizirati fizičke značajke ispitanika, uključujući: dob, spol i indeks tjelesne mase (ITM);
3. Analizirati klinička stanja i dijagnoze ispitanika, uključujući: hipertenziju, dislipidemiju, intoleranciju glukoze, dijabetes i metabolički sindrom;
4. Analizirati dostupne laboratorijske nalaze ispitanika te utvrditi postoje li razlike između inicijalnih i kontrolnih nalaza;
5. Analizirati značajke CT nalaza i veličinu adrenalnih incidentaloma te utvrditi postoje li promjene u veličini između inicijalnih i kontrolnih snimaka.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao presječna studija s povijesnim podacima (20).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Osijek, na Zavodu za endokrinologiju. Prikupljeni podaci odnosili su se na pacijente s novootkrivenim dijagnozama incidentaloma nadbubrežne žlijezde u razdoblju od 1. listopada 2016. godine do 31. svibnja 2018. godine. Nakon detekcije takvih pacijenata, analizirale su se njihove povijesti bolesti ili otpusna pisma (u slučaju hospitalizacije na Zavodu). Ukupan broj pacijenata koji su zadovoljavali navedene kriterije bio je 83 i svi su bili uključeni u istraživanje.

Uveden je sistem šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podatci korišteni prilikom izrade istraživanja.

Provođenje istraživanja odobreno je od strane predstojnika Kliničkog zavoda i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti ili otpusna pisma) Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek, uz nadzor i dopuštenje mentora, provedena je analiza dostupnih podataka.

Varijable koje su analizirane kroz istraživanje jesu: dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM), hormonska aktivnost incidentaloma (nefunkcionalni adenom (NFA)), Cushingov sindrom (CS), subklinički Cushingov sindrom (SCS), primarni hiperaldosteronizam (PHA), feokromocitom, popratne kliničke dijagnoze pacijenata (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, metabolički sindrom), CT karakteristike incidentaloma (lokacija, denzitet, kalcifikati, opis), kontrolni CT nalaz (promjena veličine tumora), inicijalni i kontrolni laboratorijski nalazi (GUP, HbA1c, kalij, kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, kortizol, ACTH, RAP, deksametazonski test, metanefrini, normetanefrini, DHEA-S, testosteron, androstendion, estradiol, 17-OHP, test stimulacije sintetskim ACTH).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona ili aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann Whitneyevim U testom. Razlike biokemijskih pokazatelja na početku mjerenja i na kontroli testirane su Wilcoxonovim testom, a razlike u deksametazonskom testu na početnom mjerenju i na kontroli testom marginalne homogenosti (21). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalcStatistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 83 bolesnika, od kojih 78 (94 %) ima nefunkcionalni, a 5 (6 %) funkcionalni tumor. Od 5 (6 %) bolesnika kojima je tumor funkcionalan, jedan bolesnik ima Cushingov sindrom, a po dva bolesnika imaju hiperaldosteronizam ili subklinički Cushingov sindrom. Središnja vrijednost (medijan) dobi bolesnika jest 62 godine (interkvartilnog raspona od 56 do 69 godina), u rasponu od 42 do 84 godine.

U odnosu na spol, nešto je više žena, njih 47 (56,6 %). Metabolički sindrom prisutan je kod 62 (74,7 %) bolesnika, dijabetes kod 27 (32,5 %) bolesnika, a intolerancija glukoze kod njih 8 (9,6 %). Dislipidemija je uočena kod 39 (47 %) bolesnika. Nema značajnih razlika u promatranim vrijednostima u odnosu na to je li tumor funkcionalan ili ne (Tablica 1).

Tablica 1. Spol bolesnika, prisutnost metaboličkog sindroma, hipertenzije, dijabetesa, intolerancije glukoze i dislipidemije u odnosu na to je li tumor funkcionalan ili ne.

		Hormonska aktivnost tumora			P*
		Broj (%) bolesnika			
		Funkcionalni	Nefunkcionalni	Ukupno	
Spol					
	Muškarci	2/5	34 (43,6)	36 (43,4)	> 0,99
	Žene	3/5	44 (56,4)	47 (56,6)	
Metabolički sindrom					
	Ne	1/5	34 (43,6)	35 (42,2)	0,39
	Da	4/5	44 (56,4)	48 (57,8)	
Hipertenzija					
	Ne	0	21 (26,9)	21 (25,3)	0,32
	Da	5/5	57 (73,1)	62 (74,7)	
Dijabetes					
	Ne	3/5	53 (67,9)	56 (67,5)	0,66
	Da	2/3	25 (32,1)	27 (32,5)	
Intolerancija					
	Ne	5/5	70 (89,7)	75 (90,4)	> 0,99
	Da	0	8 (10,3)	8 (9,6)	
Dislipidemija					
	Ne	2/5	42 (53,8)	44 (53)	0,66
	Da	3/5	36 (46,2)	39 (47)	

*Fisherov egzakti test

Medijan indeksa tjelesne mase jest 30,1 kg/m² (interkvartilnog raspona od 27,2 do 32,8 kg/m²), bez značajnih razlika obzirom na vrstu tumora (Tablica 2).

Tablica 2. Indeks tjelesne mase u odnosu na vrstu tumora

	Hormonska aktivnost tumora			P*
	Medijan (interkvartilni raspon)			
	Funkcionalni	Nefunkcionalni	Ukupno	
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	31,2 (25,9 – 36,4)	30 (27,3 – 32,7)	30,1 (27,2 – 32,8)	0,62

*Mann Whitney U test

Operirano je 8 (9,6 %) bolesnika, značajno manje s tumorom koji je nefunkcionalan (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Nedovršenu obradu imalo je 5 (6 %) bolesnika, a kod 4 (4,8 %) bolesnika došlo je do spontane regresije (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema učinjenoj operaciji, nedovršenoj obradi ili spontanoj regresiji u odnosu na vrstu tumora

Hormonska aktivnost tumora				P*
	Broj (%) bolesnika			
	Funkcionalni	Nefunkcionalni	Ukupno	
Operacija				
Ne	1/5	74 (94,9)	75 (90,4)	< 0,001
Da	4/5	4 (5,1)	8 (9,6)	
Nedovršena obrada				
Ne	5/5	73 (93,6)	78 (94)	> 0,99
Da	0	5 (6,4)	5 (6)	
Spontana regresija				
Ne	5/5	74 (94,9)	79 (95,2)	> 0,99
Da	0	4 (5,1)	4 (4,8)	

*Fisherov egzaktni test

Prema CT nalazu, kod 39 (47 %) bolesnika tumor je smješten lijevo, a kod 20 (24,1 %) desno, dok ih je 25 (30,1 %) bilateralnih. Adenoma je 58 (69,9 %), cista 3 (3,8 %), hiperplazija 4 (5,1 %), otvorene etiologije je okarakterizirano 5 (6 %) tumora, a bez navedenih CT karakteristika bilo je 14 (16,9 %) tumora. Kalcifikati su pronađeni u 4 (4,8 %) slučajeva. Sve navedeno je bez značajne razlike u odnosu na hormonsku aktivnost tumora. (Tablica 4)

Tablica 4. Karakteristike CT nalaza u odnosu na vrstu tumora

CT nalaz	Hormonska aktivnost tumora			P*
	Broj (%) bolesnika			
	Funkcionalni	Nefunkcionalni	Ukupno	
Lijevi	3/5	36 (46,2)	39 (47)	0,66
Desni	2/5	18 (23,1)	20 (24,1)	0,59
Bilateralni	0	25 (32,1)	25 (30,1)	0,32
Kalcifikati	1/5	3 (3,8)	4 (4,8)	0,22
Adenom	2/5	56 (71,8)	58 (69,9)	0,16
Cista	0	3 (3,8)	3 (3,6)	> 0,99
Hiperplazija	0	4 (5,1)	4 (4,8)	> 0,99
Otvorene etiologije	1/5	4 (5,1)	5 (6)	0,27
bez CT karakteristika	1/5	13 (16,7)	14 (16,9)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Ispitanici s funkcionalnim tumorom imaju denzitet značajno veći od 10 HU ili su heterogene gustoće (Fisherov egzaktni test, $P = 0,007$) (Tablica 5)

Tablica 5. Denzitet tumora u odnosu na vrstu tumora

Denzitet tumora	Broj (%) bolesnika u odnosu na to je li tumor funkcionalan ili ne			P*
	Da	Ne	Ukupno	
Nije navedeno	2/5	45 (57,7)	47 (56,6)	0,007
Hipodenzan	0	28 (35,9)	28 (33,7)	
Veći od 10 HU	2/5	4 (5,1)	6 (7,2)	
Heterogene gustoće	1/5	1 (1,3)	2 (2,4)	
Ukupno	5/5	78 (100)	83 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Nešto je veći tumor smješten s lijeve strane, u bolesnika s nefunkcionalnim tumorom, medijana 23 mm (interkvartilnog raspona od 14 do 28 mm), u odnosu na tumor smješten desno, medijana 20 mm (interkvartilnog raspona od 14 do 27,5 mm) (Tablica 6).

Tablica 6. Veličina tumora prema smještaju

Veličina Tm (mm)	Hormonska aktivnost tumora Medijan (interkvartilni raspon)	
	Funkcionalni	Nefunkcionalni
Desno	24 (n=1)	20 (14 – 27,5)
Lijevo	14 (n=1)	23 (14 – 28)

I u slučaju tumora smještenog s desne (Mann Whitney U test, $P = 0,001$) ili s lijeve strane (Mann Whitney U test, $P = 0,001$), oni tumori koji su operirani, značajno su veći od tumora koji se nisu operirali (Tablica 7).

Tablica 7. Veličina tumora u odnosu na operaciju

Veličina Tm (mm)	Operacija Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Ne	Da	
Desno	21,5 (18 – 26,8)	46,5 (28,5 – 49,25)	0,001
Lijevo	20 (15 – 29)	43 (25 – 55)	0,02

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u karakteristikama CT nalaza u odnosu na to jesu li bolesnici operirani ili ne, osim kod heterodeznog uvećanja, gdje su svi s heterodenznim uvećanjem operirani (Fisherov egzaktni test, $P = 0,008$) (Tablica 8).

Tablica 8. Karakteristike CT nalaza u odnosu na to jesu li bolesnici operirani ili ne

CT nalaz	Broj (%) bolesnika u odnosu na to jesu li operirani			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Lijevi	35 (46,7)	4/8	39 (47)	> 0,99
Desni	17 (22,7)	3/8	20 (24,1)	0,39
Bilateralni	24 (32)	1/8	25 (30,1)	0,43
Kalcifikati	3 (4)	1/8	4 (4,8)	0,34
Adenom	54 (72)	4/8	58 (69,9)	0,23
Cista	3 (4)	0	3 (3,6)	> 0,99
Hiperplazija	4 (5,3)	0	4 (4,8)	> 0,99
Otvorene etiologije	3 (4)	2/8	5 (6)	0,07
bez CT karakteristika	13 (17,3)	1/8	14 (16,9)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Operirani su značajno više imali denzitet veći od 10 HU ili su heterogene gustoće (Fisherov egzaktni test, $P = 0,004$) (Tablica 9).

Tablica 9. Denzitet tumora u odnosu na to je li bolesnik operiran ili ne

Denzitet tumora	Broj (%) bolesnika u odnosu na operaciju			P*
	Nije operiran	Operiran	Ukupno	
Nije navedeno	44 (58,7)	3/8	47 (56,6)	0,004
Hipodenzan	27 (36)	1/8	28 (33,7)	
Veći od 10 HU	3 (4)	3/8	6 (7,2)	
Heterogene gustoće	1 (1,3)	1/8	2 (2,4)	
Ukupno	75 (100)	8/8	83 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Kontrolni CT nalaz pokazao je da kod 27 (73 %) ispitanika nije došlo do povećanja, po 3 (8,1 %) ispitanika imala su ili povećanje ili smanjenje tumora, dok je kod 4 (10,8 %) ispitanika nalaz bio uredan. Nema značajne razlike prema tome je li tumor lijevi, desni ili bilateralni (Tablica 10).

Tablica 10. Kontrolni CT nalaz u odnosu na to je li tumor lijevi, desni ili bilateralan

Kontrolni CT nalaz	Broj (%) bolesnika u odnosu na stranu tm				P*
	Lijevi	Desni	Bilateralni	Ukupno	
Bez povećanja	16 (80)	6/9	5/8	27 (73)	0,37
Povećanje	2 (10)	1/9	0	3 (8,1)	
Smanjenje	0	1/9	2/8	3 (8,1)	
Uredan nalaz	2 (10)	1/9	1/8	4 (10,8)	
Ukupno	20 (100)	9/9	8/8	37 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Značajno su niže vrijednosti ACTH (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) i kalija (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) u skupini bolesnika s funkcionalnim tumorom, u odnosu na bolesnike koji imaju nefunkcionalni tumor, dok u ostalim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika u odnosu na vrstu tumora (Tablica 11).

Tablica 11. Biokemijske vrijednosti u odnosu na vrstu tumora

	Hormonska aktivnost tumora		P*
	Medijan (interkvartilni raspon)		
	Funkcionalni	Nefunkcionalni	
ACTH (pmol/L)	0,9 (0,6 – 3,52)	3,7 (2,1 – 6,0)	0,03
Kalij (mmol/L)	3,9 (3,45 – 4,3)	4,3 (4,0 – 4,6)	0,04
DHEAS	1,03 (0,8 – 1,1)	2,4 (1,3 – 4,2)	0,07
testosteron	1,11 (0,49 – 18,1)	1,38 (0,89 – 16,5)	0,59
androstendion	0,42 (n = 1)	1,9 (1,1 – 2,4)	-
17-OHP (ng/ml)	1.09 (0,23 – 5.9)	1.82 (0,2 – 2,3)	> 0.99

*Mann Whitney U test

Značajno su niže vrijednosti RAP-a (ng/ml/h) (Wilcoxon test, $P = 0,01$) i normetanefrina (umol/dU) (Wilcoxon test, $P = 0,04$) na kontroli u odnosu na početno mjerenje (Tablica 12).

Tablica 12. Biokemijske vrijednosti početne i na kontrolnom pregledu

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Početne vrijednosti	Kontrola	
GUK	5,5 (4,9 - 6,4)	5,4 (4,9 - 7,9)	0,53
HbA1C	6,1 (5,7 - 6,7)	6,3 (5,7 - 6,9)	0,76
kalij (mmol/L)	4,3 (4 - 4,6)	4,2 (3,9 - 4,6)	0,51
kolesterol (mmol/L)	5,4 (4,3 - 6,5)	5,4 (4,6 - 6,4)	0,30
trigliceridi	1,5 (1,2 - 2)	1,7 (1,4 - 2,2)	0,38
HDL	1,3 (1,1 - 1,6)	1,2 (1 - 1,7)	0,70
LDL	3,2 (2,5 - 4,1)	3,2 (2,9 - 4,1)	0,64
kortizol (nmol/L)	362 (287,5 - 481,5)	351 (227 - 468)	0,11
ACTH (pmol/L)	3,6 (2,1 - 5,9)	3,8 (2 - 6,4)	0,24
RAP (ng/ml/h)	1 (0,5 - 2)	0,6 (0,3 - 2,8)	0,01
aldosteron (pmol/L)	234 (188,5 - 349)	273,5 (228,8 - 369,8)	0,38
metanefrin (umol/dU)	0,6 (0,4 - 0,9)	0,6 (0,4 - 0,8)	0,86
normetanefrin (umol/dU)	1,8 (1,3 - 2,4)	1,4 (0,5 - 2)	0,04
DHEA-S (umol/L)	2,3 (1,1 - 4,1)	1,1 (0,7 - 4,9)	0,10
testosteron (nmol/L)	1,3 (0,9 - 17,9)	1,4 (1,1 - 11,4)	0,66
androstendion (ng/ml)	1,9 (1 - 2,4)	2,9 (2 - 4,2)	0,66
17-OHP (ng/ml)	1,8 (0,3 - 2,1) (n = 5)	1,6 (1 - 2) (n = 2)	-
estradiol	143 (38 - 470,5)	37 (34,5 - 402)	0,18

*Wilcoxon test

Kod bolesnika koji su imali kontrolu laboratorijskih nalaza i urađen deksametazonski test, deksametazonski test na početku je bio graničan za 3 bolesnika, dok je na kontroli 1/13 imao graničnu vrijednost, a 2/13 bolesnika bila su pozitivna. Nema značajne razlike u deksametazonskom testu na početku i na kontroli.

5. RASPRAVA

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde danas su jedna od češćih endokrinoloških bolesti, a njihovim analiziranjem i praćenjem postalo je jasno da oni nisu jedinstveni klinički entitet, već uključuju širok spektar različitih patoloških stanja. Posljedično tome, za očekivati je da bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde imaju lošiju kvalitetu života od populacije istog spola i dobi (1).

Ova presječna studija obuhvatila je 83 ispitanika koji su liječeni na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Osijek, u razdoblju od listopada 2016. do svibnja 2018. godine. Medijan dobi ispitanika bio je 62 godine, a nešto češće je incidentalom zastupljen kod žena (56,6 %), što se podudara s nekim drugim istraživanjima, gdje su žene bile u 58 % i 65,2 % slučajeva incidentaloma (7, 8), dok je istraživanje Kim i sur. na uzorku od 348 pacijenata pokazalo podjednaku učestalost u muškaraca i žena (51,5 % na prema 48,5 %) (3).

Od ukupnog broja ispitanika, 94% ih je imalo nefunkcionalni tumor, dok je 6 % bilo funkcionalnih, od kojih 1,2 % ima Cushingov sindrom, a po 2,4 % ispitanika imaju primarni hiperaldosteronizam i subklinički Cushingov sindrom. U sličnim studijama zastupljenost nefunkcionalnih incidentaloma iznosi između 71 i 84 % (4, 7, 22 - 24). Nešto veća učestalost nefunkcionalnih tumora u ovoj studiji mogla bi se objasniti kratkim intervalom praćenja pojavnosti incidentaloma (godinu i osam mjeseci) te posljedično manjim uzorkom ispitanika, nego u ostalim studijama. Međutim, studija Patrova i sur. koja je uključivala 637 pacijenata praćenih 8 godina, ima sljedeće rezultate: 85,4 % je nefunkcionalnih tumora, 4,1 % SCS-a, 1,4 % PHA-a, dok je kod 0,8 % ispitanika pronađen CS (25). Ti podaci potvrđuju relevantnost našeg istraživanja.

Metabolički sindrom prisutan je kod 57,8 % ispitanika, hipertenzija kod 74,7 % ispitanika, dijabetes kod njih 32,5 %, intolerancija glukoze kod 9,6 %, a dislipidemija je uočena kod 47 % ispitanika. Dobiveni podaci podudaraju se s japanskom studijom gdje je hipertenzija prisutna kod 62,2 % ispitanika, intolerancija glukoze i dijabetes u 37,3 %, a dislipidemija kod 48,9 % ispitanika (26). Nije bilo značajnih razlika u promatranim vrijednostima u odnosu na to je li tumor funkcionalan ili ne.

Medijan ITM iznosio je 30,1 kg/m², prema čemu možemo zaključiti da je većina ispitanika bila prekomjerne tjelesne mase ili pretila. Sličan podatak dobiven je u istraživanju

provedenom na području grada Zagreba gdje je ITM iznosio 29,8 kg/m² (7). Nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na vrstu tumora. Budući da pretili bolesnici imaju više pridruženih komorbiditeta, oni češće posjećuju liječnika i obavljaju razne dijagnostičke pretrage pa bismo tom činjenicom mogli objasniti veću zastupljenost bolesnika s povećanim ITM-om među bolesnicima koji imaju dijagnozu incidentaloma.

Prema CT nalazu, kod 47 % bolesnika tumor je bio smješten lijevo, a kod 24,1 % desno, dok ih je bilateralnih bilo 30,1 %, što je gotovo identično podacima u zagrebačkoj studiji (7). Nešto je veći tumor smješten s lijeve strane, u bolesnika s nefunkcionalnim tumorom, medijana 2,3 cm, u odnosu na tumor smješten desno, medijana 2 cm, što se podudara s veličinom tumora u drugim studijama (27). Adenoma je bilo 69,9 %, cista 3,8 %, hiperplazija 5,1 %, otvorene etiologije je okarakterizirano 6 % tumora, a bez navedenih CT karakteristika bilo je 16,9 % tumora. Kalcifikati su pronađeni u 4,8 % slučajeva. Sve navedeno je bez značajne razlike u odnosu na hormonsku aktivnost tumora. Funkcionalni tumori imali su denzitet značajno veći od 10 HU ili su bili okarakterizirani kao heterodenzni. Ovaj podatak podudara se s gotovo svim dosadašnjim studijama koje su analizirale denzitet kao čimbenik u dijagnostici vrste incidentaloma (6 - 10, 15 - 18). Od svih analiziranih, u 56,6 % nalaza nije naveden denzitet incidentaloma. Nije bilo značajne razlike u CT karakteristikama incidentaloma u odnosu na spol ispitanika.

Pozornost privlači podatak o gotovo 17 % CT nalaza u kojima nisu navedene nikakve karakteristike tumora, a više od pola ih je nenavedenog denziteta. Te radiološke informacije nužne su za razlikovanje funkcionalnih i nefunkcionalnih tumora, što znači da bi trebalo apelirati na radiologe da ujednače praksu analiziranja nalaza.

Kontrolni CT nalaz učinjen je kod 37 ispitanika i pokazao je da kod 73 % ispitanika nije došlo do promjene veličine tumora, 8,1 % ispitanika imala su ili povećanje ili smanjenje tumora, dok je kod 10,8 % ispitanika nalaz bio uredan, odnosno došlo je do spontane regresije tumorskog procesa. Nije bilo značajne razlike u odnosu na to je li tumor lijevi, desni ili bilateralni. Druga istraživanja također iznose podatke o tome da većina incidentaloma nema tendenciju rasta (15, 22).

Operirano je 9,6 % bolesnika, značajno više onih s funkcionalnim tumorom (bilo je 80 % operiranih ispitanika s funkcionalnim tumorom, naprema 5,1 % operiranih s nefunkcionalnim

tumorom). Nedovršenu obradu imalo je 6 % bolesnika, a kod 4,8 % bolesnika došlo je do spontane regresije. Također, tumori koji su operirani bili su značajno veći od tumora koji nisu operirani, medijana 4,65 cm za desno i 4,3 cm za lijevo. Densitet operiranih tumora bio je značajno veći od 10 HU ili okarakteriziran kao heterodenzna tvorba, što snažno aludira na to da se radi o funkcionalnim tumorima (7, 24). Ovo se podudara s preporukama koje predlaže Europsko endokrinološko društvo, a to je odstraniti tumore veće od 4 cm i tumore koji su hormonski aktivni (17).

Laboratorijski nalazi pokazali su značajno niže vrijednosti ACTH i kalija u skupini ispitanika s funkcionalnim tumorom, u odnosu na bolesnike koji imaju nefunkcionalni tumor, dok u ostalim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika u odnosu na vrstu tumora. Budući da je u našoj studiji bilo svega 5 ispitanika s funkcionalnim tumorom, od kojih je dvoje imalo SCS i jedan CS te dvoje PHA, ovaj podatak ne čudi. Poznato je da su vrijednosti ACTH snižene zbog visoke razine kortizola koja se javlja u SCS i CS, a snižene razine kalija rezultat su djelovanja aldosterona u PHA-u (11, 12).

U kontrolnim laboratorijskim nalazima uočene su značajno niže vrijednosti RAP-a i normetanefrina u odnosu na inicijalne nalaze. Niže vrijednosti RAP-a objašnjavamo činjenicom da se pacijentima, koji imaju hipertenziju, prije analize RAP-a i aldosterona trebaju uvesti blokatori kalcijских kanala kao antihipertenzivna terapija, umjesto dotadašnjih uobičajenih antihipertenziva (većinom diuretika i ACE inhibitora). Niže vrijednosti normetanefrina nemaju dijagnostički ni klinički značaj, budući da daljnja opservacija nije utjecala na dijagnozu feokromocitoma (u studiji nije bilo ispitanika s dijagnozom feokromocitoma).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih u provedenom istraživanju može se zaključiti:

- Većina incidentaloma (94 %) ne pokazuje hormonsku aktivnost, odnosno nefunkcionalni su.
- Incidentalomi su nešto češći kod žena (56,6 %) i u starije populacije (medijan dobi je 62 godine).
- Uz dijagnozu incidentaloma nadbubrežne žlijezde vrlo često se mogu pronaći ostali komorbiditeti poput metaboličkog sindroma, povećanog ITM-a, hipertenzije, dijabetesa ili hiperlipidemije.
- Većina incidentaloma (73 %) ne mijenja svoju veličinu tijekom vremena.
- Ni kod jednog ispitanika nije došlo do promjene u hormonskoj aktivnosti incidentaloma.
- Većina incidentaloma (69,9 %) prema CT nalazu okarakterizirana je kao adenom.
- Denzitet se pokazao kao važan kriterij za određivanje hormonske aktivnosti tumora i potrebe za operacijom.
- Veličina incidentaloma nešto je veća lijevo (medijan 2,3 cm), u odnosu na incidentalome smještene desno (medijana 2 cm).
- Incidentalomi koji su operirani bili su značajno veći od onih koji nisu operirani.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Analizirati karakteristike ispitanika s dijagnozom adrenalnog incidentaloma dijagnosticiranih od listopada 2016. do svibnja 2018. godine, uključujući: dob, spol, indeks tjelesne mase, hipertenziju, dislipidemiju, intoleranciju glukoze, dijabetes i metabolički sindrom. Analizirati laboratorijske i CT nalaze te usporediti s kontrolnima.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključena 83 ispitanika iz odgovarajućeg razdoblja. Podatci o ispitanicima dobiveni su iz dostupne medicinske dokumentacije Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika, 56 % je žena, a 94 % je nefunkcionalnih incidentaloma. Medijan dobi iznosi 62 godine. Subklinički Cushingov sindrom i primarni hiperaldosteronizam imalo je 2,4 % ispitanika, a 1,2 % je onih s Cushingovim sindromom. Metabolički sindrom je prisutan kod 74,7 % ispitanika, dijabetes kod 32,5 %, intolerancija glukoze kod 9,6 %, a dislipidemija kod njih 47 %. Ispitanici s funkcionalnim tumorom (njih 6 %) i oni koji su operirani (njih 9,6 %) imaju denzitet značajno veći od 10 HU ili su heterogene gustoće. Operirani ispitanici imali su značajno češće funkcionalne tumore koji su bili značajno veći od neoperiranih.

Zaključak: Većina incidentaloma ne pokazuju hormonsku aktivnost, češći su kod žena i u starije populacije. Denzitet i veličina incidentaloma pokazali su se kao važan kriterij za određivanje hormonske aktivnosti tumora i potrebe za operacijom.

Ključne riječi: incidentalomi nadbubrežne žlijezde, subklinički Cushingov sindrom, Cushingov sindrom, primarni hiperaldosteronizam, denzitet.

8. SUMMARY

Objectives: To investigate the characteristics of patients with adrenal incidentaloma being diagnosed from October 2016 to May 2018 including age, gender, body mass index, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, diabetes and metabolic syndrome. To analyze the results obtained in the laboratory and by CT and compare them with the control results.

Study design: A cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The study included 83 patients in the corresponding period. Their data were obtained from the available medical documentation of the Clinic for Internal Medicine at the University Hospital Center Osijek.

Results: Of the total number of patients, 56% were women and 94% were nonfunctional incidentalomas. The median age was 62 years. The subclinical Cushing's syndrome and primary hyperaldosteronism had 2.4% of the patients and 1.2% had Cushing's syndrome. The metabolic syndrome was present in 74.7% of the patients; 32.5% had diabetes, 9.6% had glucose intolerance and 47% of the patients had dyslipidemia. The patients with functional tumors (6%) and those who were operated (9.6%) had a density significantly greater than 10 HU or heterogeneous density. The operated subjects had significantly more frequent functional tumors that were significantly greater than untreated ones.

Conclusion: Most incidentalomas do not show hormonal activity; they are more common in women and the elderly population. The density and size of incidentalomas have proven to be an important criterion for determining tumor hormone activity and necessity for surgery.

Key words: adrenal incidentaloma, subclinical Cushing syndrome, Cushing syndrome, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism.

9. LITERATURA

1. Kaštelan D, Dušek T, Aganović I, Štern-Padovan R, Kuzmanić D, Kaštelan Ž, i sur. Management of adrenal incidentaloma: the position statement of the Croatian referral center for adrenal gland disorders. *LiječVjesn*2010;132:71-5.
2. Kaštelan D, Kraljević I, Dušek T, Knežević N, Solak M, Gardijan B, i sur. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol*2015;173:275-282.
3. Kim J, Bae KH, Choi YK, Jeong JY, Park KG, Kim JG, i sur. Clinical Characteristics for 348 Patients with Adrenal Incidentaloma. *Endocrinology and Metabolism*. 2013;28(1):20-25.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M & Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*.1995;16:460-484.
5. Unger N. Adrenal incidentaloma: Diagnostic and therapeutic concept from an endocrinological perspective. *Der Chirurg*. 2019;90(1):3-8
6. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou CA, Gouli AK, Thomas DA, i sur. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2754–2762.
7. Kraljević I. Klinička i hormonskaobilježja incidentaloma nadbubrežnežlijezde(disertacija). Zagreb(RH): Sveučilište u ZagrebuMedicinskifakultet; 2015.
8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, i sur. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*2000;85:637–44.
9. Ye YL, Yuan XX, Chen MK, Dai YP, Qin ZK, Zheng FF. Management of adrenal incidentaloma: the role of adrenalectomy may be underestimated. *BMC Surg*. 2016;16(1):41-50.
10. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney AJ, Godley PA, i sur. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“Incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003;138:424–9.

11. Vrhovac B i sur. Internamedicina. 4. izd. Zagreb: NakladaLjevak, 2008.
12. Ivančević Ž i sur. MSDpriručnik. Split: Placebo, 2010.
13. Kranjčević K. Karcinomnadbubrežnežlijezde. Acta Med Croatica.2016;70:315-318.
14. Dunnick R.N, Korobkin M. Imaging of Adrenal Incidentalomas: Current Status. Am J Roentgenol. 2002;179(3):559-568.
15. Bülow B, Jansson S, Juhlin C,Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, i sur. Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol 2006;154:419-23.
16. Cawood TJ, Hunt PJ, O’Shea D, Cole D & Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink.Eur J Endocrinol. 2009;161:513-527.
17. Fassnacht M, ArltW, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, i sur. Management of adrenal incidentalomas:European Society of Endocrinology ClinicalPractice Guideline in collaboration withthe European Network for the Studyof Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol.2016;175:1-35.
18. Buono B, Buscemi S, Monte AI, Geraci G, Source V, Citarrella R, i sur. Laparoscopic adrenalectomy: preoperative data, surgical technique and clinical outcomes.BMC Surg. 2019;18(1):128
19. Taya M,Paroder V, Bellin E,Haramati LB. The relationship between adrenalincidentalomas and mortality risk. Eur Radiol. 2019;25:1-11.
20. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinskanaklada; 2008.
21. Ivanković D. i sur. Osnovestatističkeanalize za medicinare. Zagreb: MedicinskifakultetSveučilišta u Zagrebu; 1988.
22. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G & Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003;149:273–285.
23. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am.2000;29:159–185.
24. Goh Z, Phillips I, Hunt PJ, Soule S,Cawood TJ. Characteristics of adrenal incidentalomas in a New Zealand centre. Internal Medicine Journal. 2018;48(2):173-178.

25. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H, Falhammar H. Clinical Outcomes in Adrenal Incidentaloma: Experience from One Center. *EndocrPract.* 2015;21(8):870-877.
26. Tabuchi Y, Otsuki M, Kasayama S, Kosugi K, Hashimoto K, Yamamoto T, i sur. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. *Endocrine Journal.* 2016;63(1):29-35.
27. Li L, Yang G, Zhao L, Dou J, Gu W, Lv Z, i sur. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Adrenal Incidentaloma from a Single Center in China: A Survey. *International Journal of Endocrinology.* 2017;1:1-7.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci

Ime i prezime: Andrijana Tvrtković

Datum i mjesto rođenja: 5. travnja 1993. godine, Đakovo

Adresa stanovanja: Cvjetkova 10, 10000 Osijek

Kontakt: 092 1333 405

E-mail: andrijanakolar.kolar@gmail.com

Obrazovanje

2000. – 2008. Osnovna škola Luka Botić, Viškovci

2008. – 2012. Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Đakovo

2012. – 2019. Medicinski fakultet Osijek (Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine)

Aktivnosti

2012. – 2018. članica CroMSIC-a (Croatian Medical Students International Comittee)

2014. – 2018. članica EMSA-e (European Medical Students Association)

2016. – 2017. tajnica EMSA-e (European Medical Students Association)

2014. – aktivno sudjelovala na Međunarodnom studentskom kongresu u Pečuhu

2014. – aktivno sudjelovala na Studentskom kongresu neuroznanosti u Rijeci – NEURI

2014. – sudjelovanje na Hrvatskom simpoziju o epilepsiji s međunarodnim sudjelovanjem u Osijeku

2015. – pasivno sudjelovanje na Međunarodnom medicinskom kongresu u Zagrebu – ZIMS

2016. – sudjelovanje na jednodnevnom seminaru „Prisilna hospitalizacija psihijatrijskih bolesnika“ u Osijeku

2016. – ljetna studentska praksa u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu

2017. – sudjelovanje na projektu Tjedan znanja i vještina

2018. – obavljanje dvomjesečne studentske prakse u sklopu ERASMUS+ programa na odjelu psihijatrije u Austriji